

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/085262 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07F 9/38, B01J 31/22, C07B 53/00 // 61/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003851
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 7 日 (07.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-065251 2004 年 3 月 9 日 (09.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉県川口市本町 4-1-8 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 修 (KOBAYASHI, Shu) [JP/JP]; 〒1010048 東京都千代田区神田司町 2-1-9 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 下田 昭 (SHIMODA, Akira); 〒1040031 東京都中央区京橋 3-3-4 京橋日英ビル 4 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING AMINOPHOSPHONIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: アミノホスホン酸誘導体の製法

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a reaction system in which enantioselective asymmetric nucleophilic addition to an α -iminophosphonic ester is efficiently catalyzed. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] An α -iminophosphonic ester is subjected to asymmetric addition reaction with a nucleophilic agent (e.g., a silylenol ether) in the presence of a chiral copper catalyst (JP 2003-260363 A) to produce an optically active α -amino- γ -oxophosphonic acid derivative.

(57) 要約: 【課題】 α -イミノホスホン酸エステルへのエナンチオ選択的な不斉求核付加反応を効率的に触媒する反応系を提供する。 【解決手段】 キラル銅触媒 (特開2003-260363) の存在下で α -イミノホスホン酸エステルと求核剤 (例えば、シリルエノールエーテル) との不斉付加反応により光学活性 α -アミノ- γ -オキソホスホン酸誘導体を製造する。



WO 2005/085262 A1

明 細 書

アミノホスホン酸誘導体の製法

技術分野

- [0001] この発明は、キラル銅触媒の存在下で α -イミノホスホン酸エステルと求核剤とを反応させてアミノホスホン酸誘導体を製造する方法に関し、より詳細には、キラル銅触媒の存在下で α -イミノホスホン酸エステルと求核剤との不斉付加反応により光学活性 α -アミノ- γ -オキシホスホン酸誘導体を製造する方法に関する。

背景技術

- [0002] α -アミノホスホン酸誘導体は、 α -アミノ酸の類縁体として薬学や生化学分野で重要な位置を占めているが、光学活性な α -アミノホスホン酸誘導体の合成方法は確立されていない。従来の α -アミノホスホン酸誘導体の製法は立体選択性は高いが、光学活性な α -アミノホスホン酸誘導体を与える化学量論量の不斉源が知られていなかった(非特許文献2、3)。近年、柴崎らにより触媒量の不斉金属触媒を用いたイミンのヒドロホスホニル化が報告されたが(非特許文献4、5)、より効率的で一般性の高い手法が求められている。

本発明者らはこれまで様々な金属や配位子、或いは反応基質をを利用した不斉触媒反応を検討してきたが、近年、キラルな銅触媒を用いてN-アシルイミノエステルから α -アミノ酸誘導体を効率的に製造する方法を見いだした(特許文献1、非特許文献6)。

- [0003] 特許文献1:特開2003-260363

非特許文献1:Kafarski, P.; Lejczak, B. Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. Ed.; John Wiley and Sons, 2000; Chap. 12, p 407.

非特許文献2:Schollkopf, U.; Schutze, R. Liebigs Ann. Chem. 1987, 45.

非特許文献3:Schrader, T.; Kober, R.; Steglich, W. Synthesis 1986, 372.

非特許文献4:Sasai, H.; Arai, S.; Tahara, Y.; Shibasaki, M. J. Org. Chem. 1995, 60, 6656.

非特許文献5:Kukhar, V. P. Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. Ed.; John Wiley and Sons, 2000; Chap. 5, p 127.

非特許文献6:Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2507.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

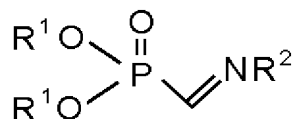
[0004] 本発明は、 α -イミノホスホン酸エステルへのエナンチオ選択的な不斉求核付加反応を効率的に触媒する反応系を提供することを目的とする。

しかし、 α -アミノホスホン酸エステルは、N-アシルイミノエステルに比べてルイス塩基性が強いため、上記と同様の反応系では反応生成物からのルイス酸触媒の活性中心である銅原子の解離が遅くなり、反応速度やエナンチオ選択性の低下が予想された。

課題を解決するための手段

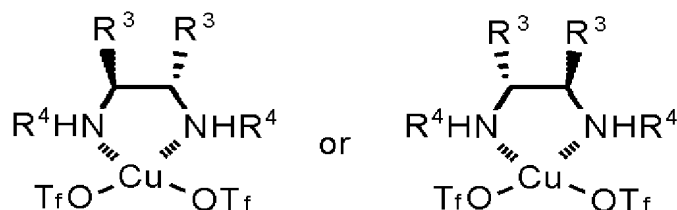
[0005] 即ち、本発明は、下式

[化1]



(式中、 R^1 はアルキル基、 R^2 はアミノ基の保護基を表す。)で表される α -イミノホスホン酸エステルと求核剤を反応させることからなり、下式

[化2]



(式中、 R^3 及び R^4 は、同一であっても異なってもよく、アリール基又はアラルキル基を表す。)で表されるキラル銅触媒の存在下で行うアミノホスホン酸誘導体の製法であ

る。

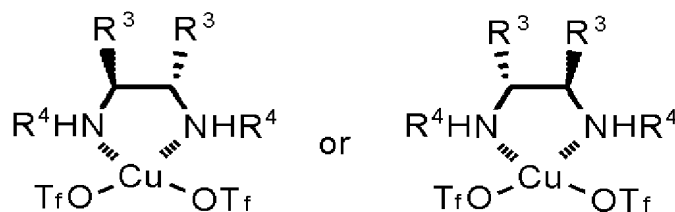
発明の効果

[0006] 本発明のキラル銅触媒を用いた α -イミノホスホン酸エステルに対するシリルエノレートの付加反応は、特にHFIP等の適当な添加剤を添加することにより、高い化学収率及び不斉収率で進行し、対応するN-保護- α -アミノ- γ -オキシホスホン酸誘導体を与えることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0007] 本反応系に用いるキラル銅触媒は下式で表される。

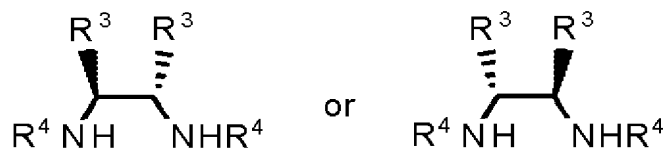
[化2]



式中、 R^3 及び R^4 は、同一であっても異なってもよく、アリール基又はアラルキル基を表す。アリール基としてはフェニル基やナフチル基が好ましく、これら芳香環が置換基を有していてもよい。アラルキル基の芳香環も同様である。OTfは OSO_2CF_3 (トリフラート)を表す。

[0008] この触媒は、イミンへの不斉付加反応に於いて優れたエナンチオ選択的を示し、銅(II)トリフラートと下式

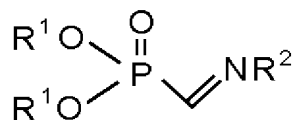
[化5]



(式中、 R^3 及び R^4 は前記と同様に定義される。)のキラルジアミンから調整される。

[0009] 本発明の反応物である α -イミノホスホン酸エステルは下式で表される。

[化1]



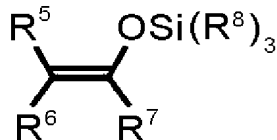
R¹は、同一であっても異なってもよく、好ましくは同一であり、アルキル基、好ましくは炭素数が1〜4のアルキル基である。

R²はアミノ基の保護基を表す。このアミノ保護基として、例えば、Troc(トリクロロエトキシカルボニル、Cl₃CCH₂OCO-)、Boc(t-ブトキシカルボニル)、Teoc(トリメチルシリルエトキシカルボニル、Me₃SiCH₂CH₂OCO-)、Ac(アセチル基)、CH₃(CH₂)_nCO-等のアシル基等が挙げられるが、ウレタン型アミノ保護基が好ましく、特にTroc(基)が好ましい。

合成原料としてのα-イミノホスホン酸ジエステルは、N-保護-α-アミノプロモメチルホスホン酸ジエステルより高分子固定化ピペリジンを用いてイミンとし、濾過によりポリマー成分を除去した溶液をそのまま使用することができる。

[0010] 一方、求核剤としては、アリルトリクロロシラン等のアリルシラン化合物も挙げられるが、下式で表されるシリルエノールエーテルが好ましい。

[化3]



R⁵及びR⁶は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基、好ましくは共に水素原子を表す。

R⁷はアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基又はスルフィド基(−SR⁹；R⁹はアルキル基又はアリール基、好ましくは炭素数が1〜10のアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。)を表す。

R⁵〜R⁷において、アリール基としてはフェニル基及びナフチル基が挙げられ、アラルキル基としてはベンジル基が挙げられる。これら芳香環はハロゲン原子、短鎖アルキル基、水酸基、アミノ基、ニトロ基等の置換基を有していてもよい。

R⁸は、それぞれ同一であっても異なってもよく、アルキル基又はフェニル基を表し、

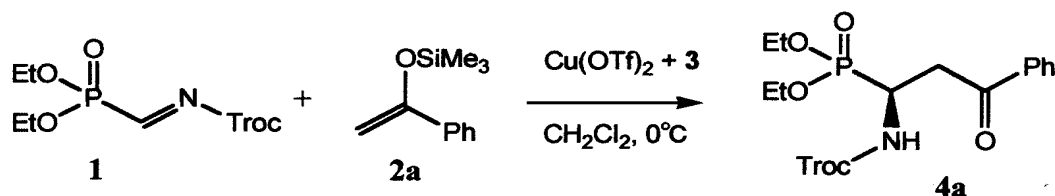
$\text{Si}(\text{R}^8)_3$ は好ましくは、 SiMe_3 、 SiEt_3 、 $\text{Si}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_3$ 、 $\text{Si}(\text{Ph})_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ 又は $\text{Si}(\text{Me})_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ である。

[0011] この反応系には任意に活性プロトンを持つ化合物、例えば、水、アルコール類、カルボン酸類を添加してもよい。

キラル銅触媒(化2)を用いて、この添加剤のシリルエノールエーテルの α -イミノホスホン酸エステルへの付加反応における効果を検討した。この際、シリルエノールエーテルとしてはベンズアルデヒド由来のトリメチルシリルエノールエーテルを、 α -イミノホスホン酸エステルとしてはN-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)イミノメチルホスホン酸ジエチルエステルを用いた。

各種の添加剤を検討した結果、表1に示すように、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール(HFIP) (Tetrahedron 1997, 53, 17015; J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4480) が本反応系の添加剤として有効であることを見いだした。

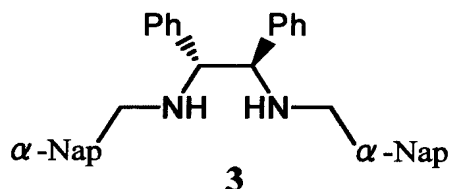
[0012] [表1]



Entry	additive	yield(%)	ee(%)
1	none	78	49
2	HFIP(1.0 eq)	87	65
3 ^a	HFIP(1.0 eq)	81	89
4 ^{ab}	HFIP(1.0 eq)	78	93
5 ^{ab}	HFIP(2.0 eq)	82	92
6 ^{ab}	HFIP(2.0 eq), MS3A(50g/mol)	86	91

^a 1 was slowly added for 8.0 h.

^b 2a was slowly added for 8.0 h.

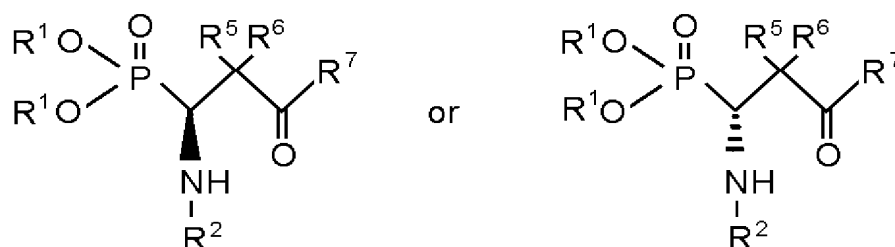


この検討の結果、本反応系にはHFIPとモレキュラーシーブ3Aの添加が、化学収率及び不斉収率の双方に有効であることが明らかとなった。一方、HFIPを添加しな

い場合でも、触媒への基質の添加を48時間かけて行うことにより、ほぼ同様の化学収率及び不斉収率が達成できた。

- [0013] 上記 α -イミノホスホン酸エステルとシリルエノールエーテルを本発明の不斉触媒反応系を用いて反応させると下式で表される光学活性 α -アミノホスホン酸誘導体が得られる。

[化4]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び R^7 は前記と同様に定義される。)

- [0014] この不斉触媒反応系の調整は以下のように行うことが好ましい。

有機溶媒中で銅(II)トリフラートとキラルジアミンを混合したのち適宜攪拌する。ここで用いられる有機溶媒は、炭化水素又はハロゲン化炭化水素などを用いることができる。中でも、塩化メチレンやトルエンあるいはそれらの混合溶媒が好適であり、溶媒の量は、反応基質の濃度が0.01～0.2Mの範囲が好適である。触媒系の調整温度に特に制約はないが、混合する際は室温付近で行うのが簡便である。触媒の熟成時間は適宜に考慮され、通常30分から24時間、好ましくは3時間から6時間の範囲である。銅(II)トリフラートとキラルジアミンの比率は1:1～1:2、好ましくは1:1.0～1:1.2である。触媒の使用量は、反応基質に対して0.1%～30%、好ましくは5%～20%である。

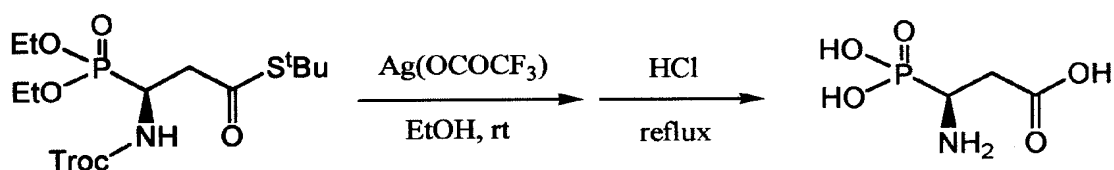
- [0015] 次にモレキュラーシーブを加え、続いてHFIPを加える。モレキュラーシーブの量は攪拌に支障をきたさない範囲で、基質1mmolに対して10～500mgで、好ましくは50～300mgである。シリルエノールエーテルは0℃付近で加えるのが好ましい。HFIPは溶媒で適宜希釈して添加されるが、その使用量は基質に対して0～5当量、好ましくは0～2当量の間で適宜決定される

最後に、このようにして調整された触媒系にシリルエノールエーテル化合物溶液、

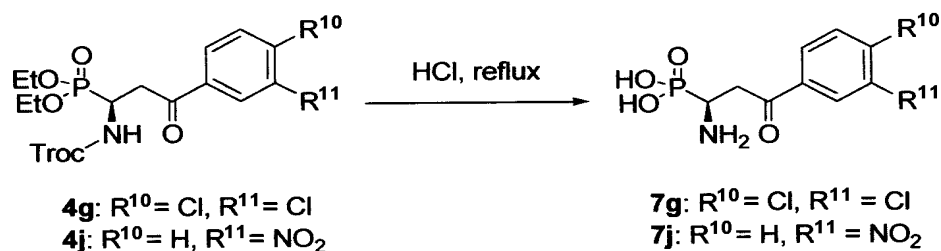
続いて α -イミノホスホン酸ジエステルの溶液を加えるが、この添加速度は反応に大きな影響を与える。通常は2時間〜20時間程度で添加するが、一般的にはゆっくり添加した方が好結果を与えることが多いため、必要に応じて時間を延長することもある。

[0016] 本触媒反応系で得られる α -アミノ γ -オキソホスホン酸誘導体は、以下のルートにより容易にアスパラギン酸類縁体(化6)や酵素阻害剤有用化合物(化7)への変換が可能である。また、 γ -位のカルボニル基をメチレン基に変換することも可能である(化8)。

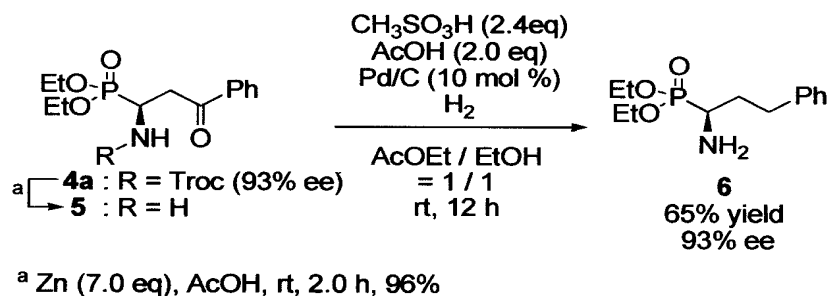
[化6]



[0017] [化7]



[0018] [化8]



[0019] 以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

以下の実施例において、各種の物性は以下の機器及び方法で測定した。

(1) NMRスペクトル: JEOL-LA300、JEOL-LA400又はJEOL-LA500(日本電子(株)製)

(2) IRスペクトル: JASCO FT/IR-610(日本分光(株)製)

(3) 旋光度: JASCO P-1010(日本分光(株)製)

シリルエノールエーテルは下記文献(1)、イミノホスホン酸エステルの合成原料は下記文献(2)記載の方法に従い合成した。他の試薬はすべて市販品を購入し、必要に応じて精製して使用した。反応はすべてアルゴン雰囲気下で実施した。

(1) a) Colvin, E. W. Silicon Reagents in Organic Synthesis; Academic: New York, 1988; Chapter 15.1. b) Gennari, C; Beretta, M. G.; Bernarde, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. Tetrahedron 1986, 42, 893. c) Walshe, N. D. A.; Goodwin, G. B. T.; Smith, G. C.; Woodward, F. E. Org. Synth. 1987, 65. 1.

(2) a) Schrader, T.; Kober, R.; Steglich, W. Synthesis 1986, 372. b) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2507.

[0020] 製造例1 イミノホスホン酸ジエステル溶液の調整

ブロモ-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)メチルホスホン酸ジエチル(0.3mmol)の塩化メチレン(3.0ml)溶液にピペリジノメチルポリスチレン(3.7mmol/g, 2243mg, 0.9mmol)とモレキュラーシーブ4A(30mg)を加えた。反応液を室温で20分間攪拌した後、メンブランフィルター(Whatman 0.15 μ m)を通して濾過し、濾液をそのまま以下の反応に使用した。

実施例 1

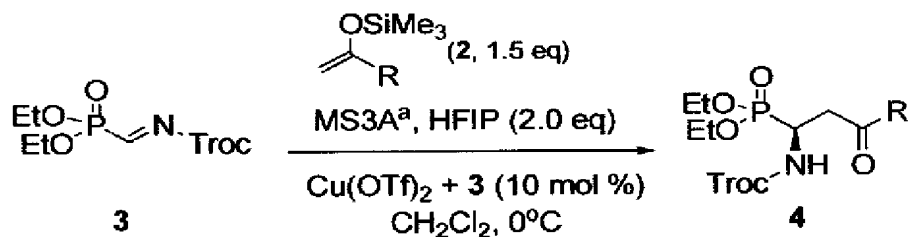
[0021] HFIP共存下での、キラル銅触媒を用いたイミノホスホン酸ジエステルへのシリルエノールエーテルの付加反応

銅(II)トリフラート(20 μ mol)とキラルジアミン(22 μ mol)に塩化メチレン(1.5ml)を加え、室温で6時間攪拌した。モレキュラーシーブ3A(10mg)を加えた後、0°Cに冷却し、表2に示す求核剤(シリルエノールエーテル、0.1mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液とHFIP(0.4mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を加えた。続いて製造例1で得たN-保護- α -イミノホスホン酸ジエステルの塩化メチレン溶液(0.1M,

2ml)と、再度、シリルエノールエーテル(0.2mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液をゆっく(通常8時間)滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、有機層が青くなるまで激しく攪拌し、有機層を塩化メチレンで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的とするN-保護- α -アミノ- γ -オキソホスホン酸ジエステル誘導体を得た。

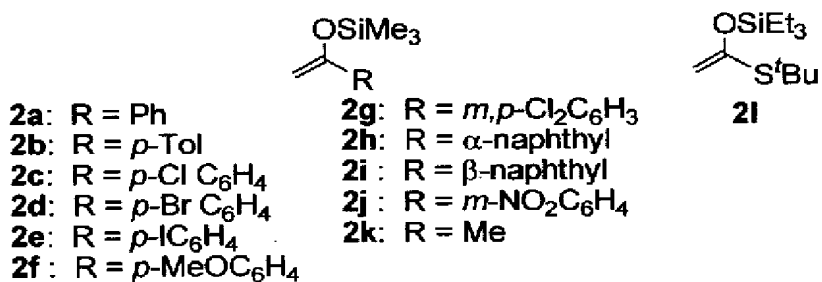
[0022] 表2に求核剤、生成物、反応収率及び光学純度を示す。

[表2]



Entry ^b	Nucleophile	Product	Yield (%)	ee(%)
1	2a	4a	86	91
2	2b	4b	82	85
3	2c	4c	71	91
4	2d	4d	86	86
5	2e	4e	80	89
6	2f	4f	82	76
7	2g	4g	83	92
8	2h	4h	79	92
9	2i	4i	84	87
10	2j	4j	88	94
11	2k	4k	70	89
12	2l	4l	69	90

^a 50 g/mol ^b 1 and 2 were slowly added for 8 h.



[0023] 上記に従って合成して得られたN-トリクロロエトキシカルボニル- α -アミノ- γ -オ

キソホスホン酸ジチルエステルの物性を以下に示す。

(1S)-[3-Oxo-3-phenyl-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4a): $[\alpha]_D^{27} -6.34$ (92% ee, c 0.99, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.96 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.47 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.9–4.7 (1H, m), 4.2–4.1 (4H, m), 3.6–3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 196.0 (d, J = 10.7 Hz), 154.0 (d, J = 5.7 Hz), 136.2 (s), 133.5 (s), 128.7 (s), 128.1 (s), 95.3 (s), 74.7 (s), 63.2 (J = 6.5 Hz), 62.8 (J = 6.3 Hz), 44.4 (d, J = 160.0 Hz), 38.2 (d, J = 4.2 Hz), 16.3 (J = 5.8 Hz), 16.3 (J = 5.8 Hz); IR 3743, 3239, 3053, 2982, 2360, 1739, 1691, 1598, 1579, 1544, 1449, 1393, 1367, 1229, 1146, 1031, 972, 819, 757, 737 cm^{-1} ; ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$ = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 18.4 min (R), t_R = 23.0 min (S)

[0024] (1S)-[3-Oxo-3-p-tolyl-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4b): $[\alpha]_D^{26} -4.50$ (85% ee, c 1.63, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.86 (2H, m), 7.27 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.9–4.7 (1H, m), 3.6–3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 195.7 (d, J = 9.8 Hz), 154.1 (s), 144.5 (s), 133.8 (s), 129.4 (s), 128.3 (s), 95.4 (s), 74.7 (s), 63.2 (d, J = 6.6 Hz), 62.8 (d, J = 6.5 Hz), 44.7 (d, J = 160.4 Hz), 38.1 (s), 16.5 (d, J = 5.8 Hz), 16.3 (d, J = 5.8 Hz); IR 3432, 3241, 3047, 2981, 2099, 1739, 1686, 1607, 1545, 1439, 1410, 1367, 1231, 1183, 1147, 1031, 978, 817, 766, 736, 542, 465 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$ = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 19.4 min (minor, R), t_R = 25.9 min (major, S) Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{P}$ C:43.01, H:4.88, N: 2.95. Found C:42.75, H:5.12, N:2.98

[0025] (1S)-[3-(4-Chloro-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4c): $[\alpha]_D^{26} -2.71$ (91% ee, c 0.56, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.90 (2H, m), 7.46 (2H, m), 5.74 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.80 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.67 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.9–4.7 (1H, m), 4.2–4.1 (4H, m), 3.6–3.35

(2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 194.9$ (s), 154.0 (s), 135.0 (s), 132.1 (s), 129.7 (s), 128.9 (s), 95.3 (s), 74.8 (s), 63.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 62.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 44.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 38.3 (s), 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3437, 3060, 2988, 2360, 2092, 1742, 1685, 1627, 1544, 1470, 1392, 1369, 1260, 1220, 1146, 1124, 1081, 1030, 968, 861 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; $t_R = 21.8$ min (R), $t_R = 34.5$ min (S) Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClNO}_6\text{P}$ C: 38.81 H: 4.07 N: 2.83. Found C: 39.01 H: 4.37 N: 2.83

[0026] (1S)-[3-(4-Bromo-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4d): $[\alpha]_{26\text{D}} -5.63$ (92% ee, c 4.33, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.82$ (2H, m), 7.62 (2H, m), 6.03–5.90 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.66 (1H, d), 4.90–4.60 (1H, m), 4.20–4.11 (4H, m), 3.51–3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 195.1$, 154.0, 135.0, 132.1, 129.7, 128.9, 95.3, 74.8, 63.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 62.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 44.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 38.3, 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3447, 2989, 2084, 1735, 1683, 1641, 1586, 1545, 1395, 1227, 1151, 1029, 976, 813, 728, 548 cm^{-1} ; LRMS (FAB) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 537.9355. Found 537.9343; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min, $t_R = 21.5$ min (R), $t_R = 34.5$ min (S).

[0027] (1S)-[3-(4-Iodo-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4e): $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -5.67$ (89% ee, c 1.89, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.84$ (2H, m), 7.66 (2H, m), 6.3–5.8 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.9–4.6 (1H, m), 4.2–4.1 (4H, m), 3.55–3.30 (2H, m), 1.35–1.25 (6H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 195.4$, 154.0, 138.1, 135.5, 129.5, 101.8, 95.3, 74.7, 63.4 (d, $J = 6.8$ Hz), 62.9 (d, $J = 6.8$ Hz), 44.5 (d, $J = 159.8$ Hz), 38.3, 16.5, 16.4 16.3; IR 3436, 3247, 3055, 2981, 2318, 2098, 1738, 1635, 1581, 1541, 1438, 1394, 1367, 1229, 1146, 1082, 979, 819, 730, 549 cm^{-1} , Chiral HPLC,

Daicel Chiralcel AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 15.7 min (R), t_R = 29.7 min (S); Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}ClNO_3P$: 32.76 H: 3.44 N: 2.39. Found C: 32.60 H: 3.58 N: 2.49

[0028] (1S)-[3-(4-Methoxy-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4f): $[\alpha]_D^{26}$ -6.47 (68% ee, c 2.09, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.94 (2H, m), 6.94 (2H, m), 6.1–5.8 (1H, m), 4.81 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.8–4.7 (1H, m), 4.2–4.1 (4H, m), 3.55–3.32 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 194.6, 163.9, 154.0, 135.6, 129.4, 129.7, 113.9, 95.4, 74.7, 63.2 (d, J = 6.6 Hz), 62.8 (d, J = 6.6 Hz), 55.5, 44.7 (d, J = 159.7 Hz), 37.8, 16.5 (d, J = 4.9 Hz), 16.3 (d, J = 5.7 Hz); IR 3473, 2319, 2087, 1680, 1547, 1449, 1398, 1362, 1227, 1150, 1029, 967, 810, , 729, 689, 547 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $C_{17}H_{24}Cl_3NO_7P$ $[M+H]^+$, 490.0356. Found 490.0374; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 31.0 min (minor, R), t_R = 47.0 min (major, S)

[0029]

(1S)-[3-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4g): $[\alpha]_D^{27}$ -5.88 (89% ee, c 4.05, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$) 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 7.90 (2H, m), 7.46 (2H, m), 5.74 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.80 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.67 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.9–4.7 (1H, m), 4.2–4.1 (4H, m), 3.6–3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 195.1, 154.0, 135.0, 132.1, 129.7, 128.9, 95.3, 74.8, 63.3 (d, J = 7.5 Hz), 62.9 (d, J = 7.4 Hz), 44.5 (d, J = 160.5 Hz), 38.3, 16.5 (d, J = 5.8 Hz), 16.3 (d, J = 5.8 Hz); IR 3235, 3050, 2981, 2355, 1739, 1687, 1590, 1570, 1540, 1444, 1400, 1367, 1228, 1146, 1094, 1032, 975, 823, 738, 557, 526, 461 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $C_{16}H_{20}Cl_5NO_3P$ $[M+H]^+$, 527.9471. Found 527.9496; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 14.4 min (R), t_R = 26.6 min (S)

- [0030] (1S)-[3-Naphthalen-1-yl-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4h): $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -6.33$ (92% ee, c 0.99, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.65 (1H, m), 8.02–7.85 (3H, m), 7.64–7.46 (3H, m), 6.20–5.75 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.67 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.85–4.70 (1H, m), 4.25–4.10 (4H, m), 3.64–3.52 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 199.7, 154.0, 134.7, 134.0, 133.4, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 126.6, 125.8, 124.3, 95.4, 74.7, 63.3 (d, J = 7.4 Hz), 62.9 (d, J = 6.8 Hz), 44.9 (d, J = 158.9 Hz), 38.3 (s), 16.5, 16.4, 16.3; IR 3430, 3240, 3052, 2987, 2364, 2099, 1744, 1691, 1541, 1508, 1438, 1394, 1370, 1254, 1146, 1099, 1029, 968, 802, 777, 738, 541 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 510.0407. Found 510.0422; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$ = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_{R} = 14.3 min (R), t_{R} = 21.6 min (S)
- [0031] (1S)-[3-Naphthalen-2-yl-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4i): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.4$ (87% ee, c 1.41, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.49 (1H, m), 8.02–7.84 (2H, m), 7.65–7.50 (2H, m), 6.2–6.0 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.67 (1H, d, J = 11.9 Hz), 5.0–4.8 (1H, m), 4.25–4.10 (4H, m), 3.75–3.50 (2H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 196.0, 154.1, 135.7, 133.6, 132.4, 130.2, 129.6, 128.8, 128.6, 127.8, 126.9, 123.7, 95.4 (s), 74.7 (s), 63.3 (d, J = 7.4 Hz), 62.9 (d, J = 6.8 Hz), 44.7 (d, J = 160.4 Hz), 38.3, 16.5, 16.4, 16.3; IR 3852, 3237, 3056, 2986, 2359, 2102, 1737, 1685, 1628, 1596, 1542, 1469, 1438, 1392, 1369, 1226, 1146, 1124, 1030, 969, 859, 821, 735, 546, 476 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ $^i\text{PrOH}$ = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_{R} = 20.0 min (R), t_{R} = 32.1 min (S); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{P}$ C: 47.03, H:4.54, N:2.74 Found C:47.33, H:4.74, N:2.73
- [0032] (1S)-[3-(3-Nitro-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4j): $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -8.46$ (94% ee, c 2.12, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.90 (2H, m), 7.46 (2H, m), 5.74 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.80 (1H, d, J =

12.0 Hz), 4.67 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.9–4.7 (1H, m), 4.2–4.1 (4H, m), 3.6–3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 195.1 (s), 154.0 (s), 135.0 (s), 132.1 (s), 129.7 (s), 128.9 (s), 95.3 (s), 74.8 (s), 63.3 (d, J = 7.5 Hz), 62.9 (d, J = 7.4 Hz), 44.5 (d, J = 160.5 Hz), 38.3 (s), 16.5 (d, J = 5.8 Hz), 16.3 (d, J = 5.8 Hz); IR 3233, 3049, 2987, 1739, 1698, 1614, 1531, 1478, 1440, 1392, 1352, 1228, 1147, 1093, 1031, 970, 887, 819, 735, 545 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 505.0101. Found 505.0123; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_{R} = 28.3 min (minor, R), t_{R} = 53.0 min (major, S)

[0033] (1S)-[3-Oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-butyl]-phosphonic acid diethyl ester (4k): $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -3.61 (89% ee, c 1.16, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 6.2–5.4 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.69 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.6–4.4 (1H, m), 4.3–4.0 (4H, m), 2.94 (1H, d, J = 7.0 Hz), 2.90 (1H, d, J = 6.4 Hz), 2.22 (3H, s), 1.332 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.326 (3H, t, J = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 195.1 (s), 154.0 (s), 135.0 (s), 132.1 (s), 129.7 (s), 128.9 (s), 95.3 (s), 74.8 (s), 63.3 (d, J = 7.5 Hz), 62.9 (d, J = 7.4 Hz), 44.5 (d, J = 160.5 Hz), 38.3 (s), 16.5 (d, J = 5.8 Hz), 16.3 (d, J = 5.8 Hz); IR 3437, 3053, 2988, 1735, 1643, 1542, 1400, 1369, 1226, 1149, 1095, 1032, 968, 819, 729, 544 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 398.0094. Found 398.0087

[0034] (3S)-3-(Diethoxy-phosphoryl)-3-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-thiopropionic acid S-tert-butyl ester (4l): $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -10.68 (90% ee, c 2.83, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 5.90–5.75 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.72 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.65–4.50 (1H, m), 4.25–4.05 (4H, m), 3.10–2.75 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.332 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.329 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 196.0 (d, J = 18.9 Hz), 153.9 (d, J = 7.4 Hz), 95.3 (s), 74.7 (s), 63.2 (d, J = 9.0 Hz), 62.9 (d, J = 8.2 Hz), 48.7 (s), 46.2 (s), 44.1 (s), 43.6 (s), 43.5 (s), 29.6 (s), 16.4, 16.4, 16.3 IR cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 19/1, flow rate = 0.5 mL/min; t_{R} = 34.1 min (minor, R), t_{R} = 38.3 min (major, S); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{Cl}_3$

NO PS C: 35.57 H: 5.33 N: 2.96, Found C: 35.30 H: 5.08 N: 3.02
6

実施例 2

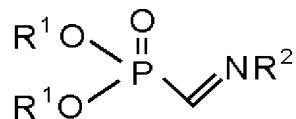
[0035] HFIP非共存下での、キラル銅触媒を用いたイミノホスホン酸ジエステルへのシリルエノールエーテルの付加反応

銅(II)トリフラート(20 μ mol)とキラルジアミン(22 μ mol)に塩化メチレン(1.5 ml)を加え、室温で6時間攪拌した。モレキュラーシーブ3A(10mg)を加えた後、0℃に冷却し、シリルエノールエーテル(2a、0.1 mmol)の塩化メチレン(1 ml)溶液を加えた。続いて製造例1で得たN-保護- α -イミノホスホン酸ジエステルの塩化メチレン溶液(0.1 M, 2 ml)と、再度、シリルエノールエーテル(0.2 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくり(通常8時間)滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、有機層が青くなるまで激しく攪拌し、有機層を塩化メチレンで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を塩化メチレン(2 ml)に溶解し、HF-ピリジン(数滴)を加えた。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加え、塩化メチレンで数回抽出、有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的とするN-保護- α -アミノ- γ -オキシホスホン酸ジエステル誘導体を得た。結果は表1に示す(Entry1)。

請求の範囲

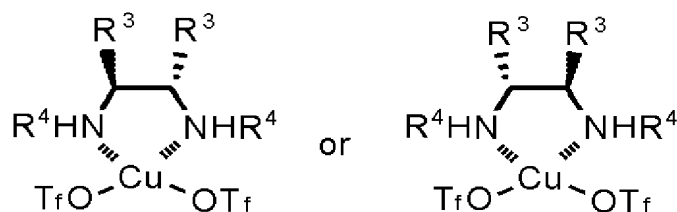
[1] 下式

[化1]



(式中、 R^1 はアルキル基、 R^2 はアミノ基の保護基を表す。)で表される α -イミノホスホン酸エステルと求核剤を反応させることからなり、下式

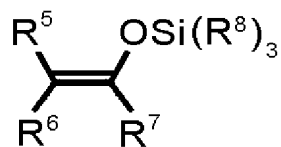
[化2]



(式中、 R^3 及び R^4 は、同一であっても異なってもよく、アリール基又はアラルキル基を表す。)で表されるキラル銅触媒の存在下で行うアミノホスホン酸誘導体の製法。

[2] 前記求核剤が下式

[化3]



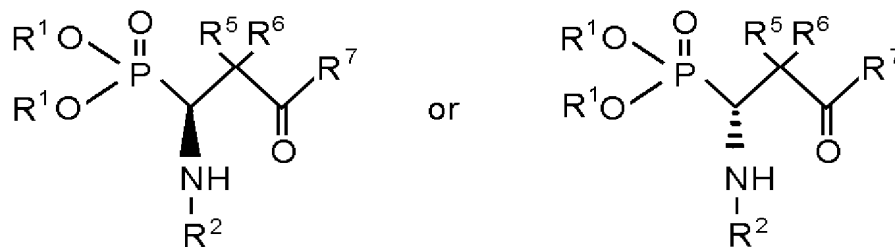
(式中、 R^5 及び R^6 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を表し、 R^7 は置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基又はスルフィド基($-\text{SR}^9$; R^9 はアルキル基又はアリール基を表す。))を表し、 R^8 は、それぞれ同一であっても異なってもよく、アルキル基又はフェニル基を表す。)で表されるシリルエノールエーテルである請求項1に記載の製法。

[3] 反応系に活性プロトンを持つ化合物を添加剤として加える請求項1又は2に記載の製法。

[4] 前記添加剤がヘキサフルオロイソプロピルアルコール(HFIP)である請求項3に記載の製法。

[5] 請求項1～4のいずれか一項に記載の製法により製造され、下式

[化4]



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵及びR⁷は前記と同様に定義される。)で表されるアミノホスホン酸誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07F9/38, B01J31/22, C07B53/00//C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07F9/38, B01J31/22, C07B53/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOBAYASHI, Shu et al., Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonates Using Enantioselective Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions, Journal of the American Chemical Society, 2004, 126(21), 6558-6559	1-4
A	SCHRADER, Thomas et al., Phosphorus analogs of amino acids. IV. Syntheses of unusual 1-aminophosphonic acids via Diels-Alder reactions of diethyl (N-acyliminomethyl) phosphonates, Synthesis, 1990, (12), 1153-1156	1-4
X A	CHOLLET-GRAVEY, Anne Marie et al., Apreparative synthesis of 1-amino-3-hydroxypropylphosphonic acid (phosphonic analog of homoserine), Synthetic Communications, 1991, 21(18-19), 1847-1858	5 1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June, 2005 (28.06.05)

Date of mailing of the international search report

19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003851

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	MERRETT, John H. et al., The synthesis and rotational isomerism of [1-amino-2-(4-imidazolyl)ethyl]phosphonic acid [phosphonohistidine, His(P)] and [1-amino-2-(2-imidazolyl)ethyl]phosphonic acid [phosphonoisohistidine, isohis(P)], Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1972-1999, (1988), (1), 61-67	5 1-4
X A	SCHRADER, Thomas et al., Synthesis of 1-aminophosphonic acid derivatives via (acylimino)phosphonic esters, Synthesis, 1986, (5), 372-375	5 1-4
X A	VASELLA, Andrea et al., Asymmetric synthesis of α -aminophosphonic acids by cycloaddition of N-glycosyl-C-dialkoxyposphonoynitrones, Helvetica Chimica Acta, 1982, 65(7), 1953-1964	5 1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07F9/38, B01J31/22, C07B53/00 // C07B61/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07F9/38, B01J31/22, C07B53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN) REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	KOBAYASHI, Shu et al., Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonates Using Enantioselective Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions, Journal of the American Chemical Society, 2004, 126(21), 6558-6559	1-4
A	SCHRADER, Thomas et al., Phosphorus analogs of amino acids. IV. Syntheses of unusual 1-aminophosphonic acids via Diels-Alder reactions of diethyl (N-acyliminomethyl)phosphonates, Synthesis, 1990, (12), 1153-1156	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.06.2005

国際調査報告の発送日

19.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

9049

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	CHOLLET-GRAVEY, Anne Marie et al., A preparative synthesis of 1-amino-3-hydroxypropylphosphonic acid (phosphonic analog of homoserine), Synthetic Communications, 1991, 21(18-19), 1847-1858	5 1-4
X A	MERRETT, John H. et al., The synthesis and rotational isomerism of [1-amino-2-(4-imidazolyl)ethyl]phosphonic acid [phosphonohistidine, His(P)] and [1-amino-2-(2-imidazolyl)ethyl]phosphonic acid [phosphonoisohistidine, isohis(P)], Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1972-1999, (1988), (1), 61-67	5 1-4
X A	SCHRADER, Thomas et al., Synthesis of 1-aminophosphonic acid derivatives via (acylimino)phosphonic esters, Synthesis, 1986, (5), 372-375	5 1-4
X A	VASELLA, Andrea et al., Asymmetric synthesis of α -aminophosphonic acids by cycloaddition of N-glycosyl-C-dialkoxyphosphonoynitrones, Helvetica Chimica Acta, 1982, 65(7), 1953-1964	5 1-4